proLékaře.cz | 30.4.2024

Analýza dat v neurologii

LV. Koncept atributivního rizika v analýze populačních studií – II. Vícenásobný vliv rizikových faktorů

L. Dušek, T. Pavlík,
J. Jarkovský, J. Koptíková

Institut biostatistiky a analýz
Masarykova univerzita, Brno

doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
Institut biostatistiky a analýz
MU, Brno
e-mail: dusek@iba.muni.cz

Snad se nám čtenáře podařilo v předchozích dvou dílech seriálu přesvědčit, že atributivní riziko (*AR*) je interpretačně hodnotný doplněk výstupů asociačních analýz, který lze zajímavým způsobem publikačně využívat. Jeho význam je nejvíce patrný při studiu negativních jevů (nemocí, rizikových událostí) s více (různými) příčinnými rizikovými faktory. Pokud se tyto faktory liší svým výskytem v populaci (prevalencí) a pokud vykazují různé hodnoty relativního rizika vůči zkoumanému jevu, pak odhad *AR* zásadně přispěje ke kvantifikaci jejich populačního významu. Tomuto problému se budeme dále věnovat v tomto dílu seriálu, a to zejména po stránce interpretační. Výpočty s více rizikovými faktory totiž vedou k poměrně složitým vztahům, a nejsou proto probírány v běžných učebnicích. Smyslem našeho výkladu samozřejmě není zahltit čtenáře komplikovanými matematickými vztahy. Nicméně interpretace expozice rizikovým faktorem a jejího následku představuje výzvu ve všech medicínských disciplínách, zejména je-li naším cílem pochopit skutečnou kauzalitu sledovaných vztahů.

Připomeňme nejprve, že hodnotu populačního atributivního rizika (*PAR*, díly 53–54 seriálu) interpretujeme jako počet rizikových událostí (jevů), které vznikly v důsledku působení daného rizikového faktoru. Z opačného úhlu pohledu jde o podíl incidence, který by nenastal, pokud by se podařilo daný rizikový faktor eliminovat (populační atributivní frakce; *PAF*). Již v samotné definici *PAR* je tedy kauzalita vztahu „rizikový faktor × následek" zabudována, resp. předpokládána.

Populační atributivní frakce (*PAF*) je základním nástrojem pro hodnocení vlivu rizikových faktorů na výskyt případů onemocnění na populační úrovni. *PAF* interpretujeme jako podíl rizikových událostí (jevů), které vznikly v důsledku působení nějakého rizikového faktoru. Z opačného úhlu pohledu jde o podíl incidence, který by nenastal, pokud by se podařilo daný rizikový faktor eliminovat. V případě studia více rizikových faktorů jednotlivé odhady *PAF* pracují s každým rizikovým faktorem jako s hlavním, a tedy nejdůležitějším, a realizují tak vzájemně se vylučující scénáře. Tento postup tak může vyvolat problematickou interpretaci a především nadhodnocená očekávání, v důsledku sčítání odhadů *PAF* jednotlivých rizikových faktorů.

V příkladu uvažujeme populaci s onemocněním, jehož výskyt je ovlivněn čtyřmi rizikovými faktory. Pro každý z nich je spočten odhad *PAF* dle vztahu, kde p_e je podíl populace exponované rizikovému faktoru a *RR* je relativní riziko spjaté s hodnoceným faktorem (viz též díly 53–54 tohoto seriálu).

$$PAF = \frac{p_e(RR-1)}{p_e(RR-1)+1}$$

	Faktor A		Faktor B		Faktor C		Faktor D	
onemocnění	**ne**	**ano**	**ne**	**ano**	**ne**	**ano**	**ne**	**ano**
ne	17 500	15 000	24 500	8 000	29 000	3 500	23 500	9 000
ano	2 500	10 000	5 500	7 000	5 250	7 250	8 000	4 500
celkem	20 000	25 000	30 000	15 000	34 250	10 750	31 500	13 500
incidence onemocnění	12,5 %	40,0 %	18,3 %	46,7 %	15,3 %	67,4 %	25,4 %	33,3 %
prevalence faktoru (p_e)	44,4 %	55,6 %	66,7 %	33,3 %	76,1 %	23,9 %	70,0 %	30,0 %
***RR* (faktor)**	3,20		2,55		4,40		1,31	
***PAF* (%)**	**55,0 %**		**34,0 %**		**44,8 %**		**8,6 %**	

Pokud sečteme odhady *PAF* jednotlivých faktorů, získáme celkový odhad *PAF* = 142,4 %. Tento výsledek je však nerealistický, neboť v dané populaci není možné dosáhnout více než 100 % eliminace případů onemocnění a výpočet tak nezohledňuje možné kombinace rizikových faktorů u jedinců v populaci. Výsledek analýzy je v tomto případě možné hodnotit pouze na úrovni jednotlivých faktorů, pro detailní analýzu zohledňující i jejich kombinace je nezbytné využít komplexnější analýzy. Jedním z takových postupů je simulační analýza odhadující tzv. **sekvenční atributivní frakci** (*SAF*), kterou představujeme v příkladu 2.

Příklad 1. V případě onemocnění podmíněného více rizikovými faktory může prostý součet dílčích odhadů *PAF* přesáhnout hodnotu 100 %.

proLékaře.cz | 30.4.2024

Tab. 1. Simulovaná populační data – hypotetický příklad.

Skupina*	A	B	C	D	Výskyt onemocnění	Populace	Počty nemocných
A i B	ano	ano	ano	ano	ano	250	250
A i B	ano	ano	ano	ne	ano	1 000	1 000
A i B	ano	ano	ne	ano	ano	750	750
A i B	ano	ano	ne	ne	ano	3 000	3 000
pouze A	ano	ne	ano	ano	ano	1 000	1 000
pouze A	ano	ne	ano	ne	ano	4 000	4 000
pouze A	ano	ne	ne	ano	ne	5 000	0
pouze A	ano	ne	ne	ne	ne	10 000	0
pouze B	ne	ano	ano	ano	ano	500	500
pouze B	ne	ano	ano	ne	ne	3 000	0
pouze B	ne	ano	ne	ano	ano	1 500	1 500
pouze B	ne	ano	ne	ne	ne	5 000	0
ani A ani B	ne	ne	ano	ano	ano	500	500
ani A ani B	ne	ne	ano	ne	ne	500	0
ani A ani B	ne	ne	ne	ano	ne	4 000	0
ani A ani B	ne	ne	ne	ne	ne	5 000	0
celkem						45 000	12 500

*Skupina je definována pouze znalostí faktorů A, B. Výskyt faktorů C, D neznáme (simulační příklad).

Jak doložil **příklad 1**, při hodnocení populace ovlivněné více rizikovými faktory s různým vztahem ke zkoumanému onemocnění může součet dílčích odhadů *PAF* **(populační atributivní frakce)** všech rizikových faktorů přesáhnout hodnotu 100 % a teoreticky by tak z populace bylo možno eliminovat více než 100 % případů onemocnění. Takový závěr je samozřejmě nesmyslný. Řešením může být simulace zohledňující i vliv kombinací rizikových faktorů, jejich vzájemnou koincidenci apod. Jedním z příkladů takového metodického postupu je i zde vysvětlený odhad *SAF* **(sekvenční atributivní frakce)**.

V hypotetické populaci (tab. 1) působí na vznik onemocnění celkem čtyři faktory; předpokládejme situaci, kdy jsme schopni přímo měřit faktory A a B, výskyt faktorů C a D neznáme. Je ovšem patrné, že k výskytu onemocnění vedou různé kombinace všech faktorů, tedy i faktorů C a D. Z pohledu pozorovatele, který zná pouze faktory A a B, tak vznikají i vzájemně si odporující pozorování. Abychom další postup přiblížili realitě, kterou pozorovatel skutečně vidí, nemůžeme ovšem vycházet z tab. 1, která odhaluje i pozorovateli „neznámé“ faktory C a D. Budeme tedy pracovat s její agregací zohledňující pouze známé faktory A a B. Tuto podobu dat představuje tab. 2.

Tab. 2. Agregace simulovaných dat zohledňující pouze pozorovateli „známé“ faktory A a B.

Skupina	Populace	Počty nemocných	Riziko	RR	Počty nemocných způsobené faktory A, B	Počty nemocných způsobené neznámými faktory
A i B	5 000	5 000	1,00	20	4 750	250
pouze A	20 000	5 000	0,25	5	4 000	1 000
pouze B	10 000	2 000	0,20	4	1 500	500
ani A ani B	10 000	500	0,05	1	0	500
celkem	45 000	12 500			10 250	2 250

Skupina „ani A ani B“ je brána jako referenční pro výpočet relativního rizika (*RR*). Riziko v referenční skupině (bazální riziko) je využito pro odhad počtu případů způsobených vlivem pozorovateli neznámých faktorů = populace v dané skupině (řádku) × bazální riziko.

Příklad 2. Výpočet sekvenční atributivní frakce (*SAF*). Část 1. Vstupní data.

Výpočet *PAR* (*PAF*) pro kombinaci rizikových faktorů potom kvantifikuje podíl onemocnění (incidence), který může být způsoben kterýmkoli studovaným faktorem či jejich kombinací. Jde tedy o sumární (integrující) odhad, jehož základní podoba neumožňuje detailní identifikaci a separaci příčinného vlivu jednotlivých faktorů. Nejjednodušším používaným modelem pro tyto výpočty je model multiplikativní, neuvažující interakce mezi rizikovými faktory. Předpokládáme zde současný náhodný vliv rizikových faktorů na sledovaný jev (onemocnění), bez jejich vzájemného ovlivňování. Odhad kombinovaného ukazatele *PAR* podle tohoto modelu můžeme v podstatě kalkulovat ručně, známe-li dílčí odhady PAR_i pro jednotlivé rizikové faktory, $i = 1, 2, \ldots, n$:

$$PAR_{kombinovaný} = 1 - (1 - PAR_1) \times (1 - PAR_2) \times \times (1 - PAR_3) \times \ldots \times (1 - PAR_n).$$

Daný model tak předpokládá absolutní vzájemnou nezávislost působení jednotlivých faktorů. Nicméně tyto situace, kdy se kombinovaný vliv příčinných faktorů pouze takto numericky skládá bez vzájemného ovlivňování a interakcí, bývají v reálné praxi vzácné. Mnohem častěji pozorujeme situace s významnými odchylkami od prosté multiplikativní kombinace vlivu jednotlivých faktorů, a to v důsledku jejich vzájemných interakcí (korelace). Uveďme například, že rizikové faktory se mohou ovlivňovat jednak ve svém výskytu (prevalenci) a jednak v samotném účinku. Může přitom jít o interakce vzájemně se potencující i inhibující.

Ačkoli nejde o jednoduchý problém, studium současného výskytu více rizikových faktorů rozhodně představuje velký potenciál pro poznání komplexních etiopatogenetických příčin nejrůznějších chorob. Takové poznání může být základem pro přípravu velmi účinných preventivních intervencí a programů. Jednou z velmi cenných možností moderní biostatistiky je simulační studium různých scénářů působení rizikových faktorů s cílem zjistit sílu jejich vlivu a seřadit je podle významu a nebezpečnosti. Takové řazení pak umožní i prioritizovat případná preventivní opatření. Zmíněné simulace jsou výpočetní postupy, které kompenzují objektivně existující nedostatky odhadu populačního atributivního rizika (*PAR*) či populační atributivní frakce (*PAF*) pro separátní rizikové faktory. Jednotlivé odhady *PAR* (*PAF*) totiž pracují s každým rizikovým faktorem jako s hlavním a nejdůležitějším, a postupně tak vlastně realizují vzájemně se vylučující scénáře. Realita je ovšem mnohem složitější a zahrnuje i vztahy mezi faktory, které většinou nepůsobí vzájemně se vylučujícími mechanizmy.

Kombinovaný odhad *PAR* (*PAF*) tak bývá nižší než prostá suma jednotlivých (dílčích) odhadů, protože nemoc může být příčinně přiřazena více než jednomu faktoru, a tudíž určité případy onemocnění jsou započítány dvakrát nebo vícekrát. Nastávají tak i situace, kdy dílčí odhady *PAR* (*PAF*) pak mohou v součtu nabývat hodnoty vyšší než 1, resp. vyšší než 100 %. Je to důsledek skutečnosti, že

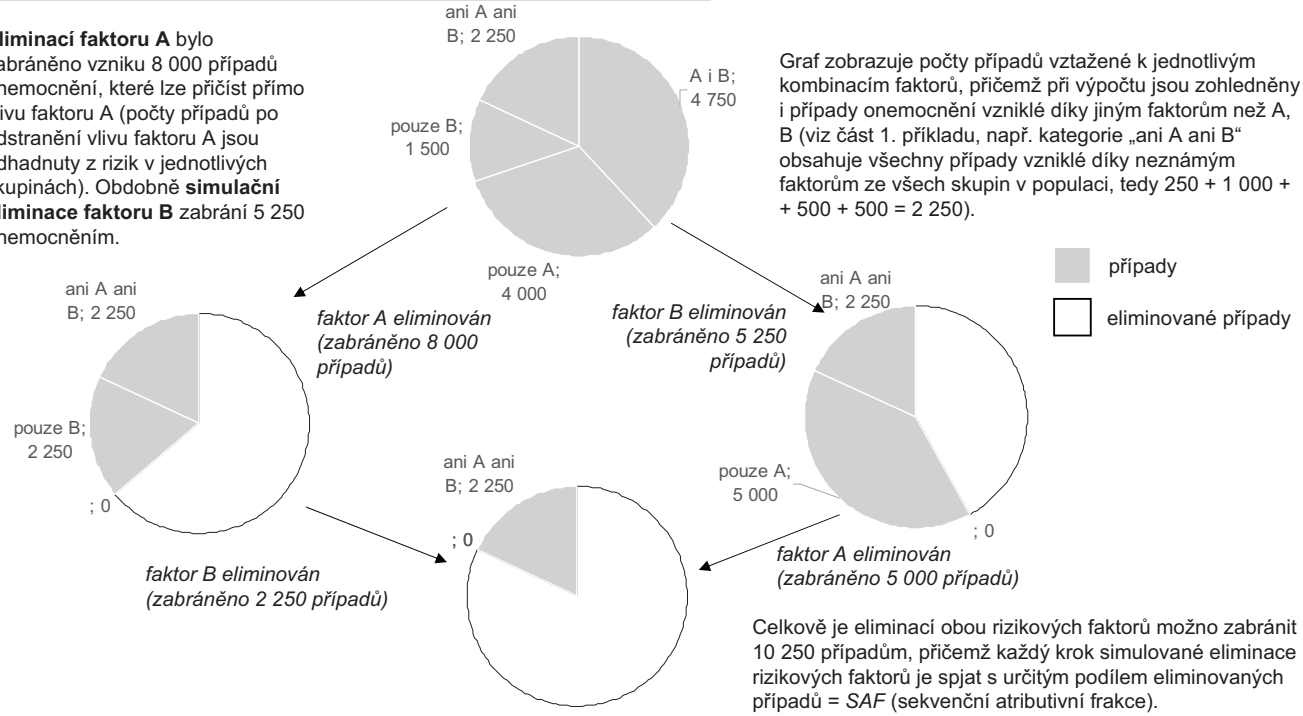
proLékaře.cz | 30.4.2024

Skupina	Počty nemocných	Riziko	Počty nemocných způsobené neznámými faktory (ani A, ani B)	Počty nemocných způsobené faktory A, B
A i B	5 000	1,00	250	4 750
pouze A	5 000	0,25	1 000	4 000
pouze B	2 000	0,20	500	1 500
ani A ani B	500	0,05	500	0
celkem	12 500		2 250	10 250

Principem odhadu *SAF* (sekvenční atributivní frakce) je analyzovat vliv postupné eliminace známých rizikových faktorů zohledňující i jejich možný překryv (interakce) u jedinců v populaci. V našem hypotetickém příkladu se dvěma známými rizikovými faktory (A, B) existují dvě možné trajektorie eliminace těchto rizikových faktorů.

Eliminací faktoru A bylo zabráněno vzniku 8 000 případů onemocnění, které lze přičíst přímo vlivu faktoru A (počty případů po odstranění vlivu faktoru A jsou odhadnuty z rizik v jednotlivých skupinách). Obdobně **simulační eliminace faktoru B** zabrání 5 250 onemocněním.

Graf zobrazuje počty případů vztažené k jednotlivým kombinacím faktorů, přičemž při výpočtu jsou zohledněny i případy onemocnění vzniklé díky jiným faktorům než A, B (viz část 1. příkladu, např. kategorie „ani A ani B“ obsahuje všechny případy vzniklé díky neznámým faktorům ze všech skupin v populaci, tedy 250 + 1 000 + + 500 + 500 = 2 250).



Celkově je eliminací obou rizikových faktorů možno zabránit 10 250 případům, přičemž každý krok simulované eliminace rizikových faktorů je spjat s určitým podílem eliminovaných případů = *SAF* (sekvenční atributivní frakce).

Příklad 2. Výpočet sekvenční atributivní frakce (*SAF*). Část 2. Sekvenční eliminace rizikových faktorů.

Scénář 1. Eliminujeme nejprve A, následně B.

Eliminujeme A*: skupina „ani A ani B“ a „pouze B“ se nemění, ve skupině „pouze A“ jsou eliminovány všechny případy způsobené faktorem A, ve skupině „A i B“ jsou případy způsobené faktory A a B rozděleny na eliminované a případy způsobené faktorem B, které jsou přiřazeny do skupiny „pouze B“. Ty lze odhadnout s pomocí rizika odpovídajícího pouze faktoru B, které je třeba snížit o riziko odpovídajícímu neznámým faktorům (5 000 × **0,20** – 5 000 × **0,05** = 750).*

Eliminujeme B*: skupina „ani A ani B“, „A i B“ a „pouze A“ se nemění, ve skupině „pouze B“ jsou eliminovány všechny případy způsobené faktorem B.*

Skupina	Riziko	Počty nemocných způsobené neznámými faktory* (ani A, ani B)	Počty nemocných způsobené faktory A, B
A i B	1,00	250	4 750
pouze A	0,25	1 000	4 000
pouze B	**0,20**	500	1 500
ani A ani B	**0,05**	500	0
celkem		2 250	10 250

eliminováno 8 000 (faktor A)

přesunuto do „pouze B“ 750

celkem 12 500

Počty nemocných způsobené faktory A, B	Eliminováno odstraněním A
0	4 000
0	4 000
1 500 + 750	0
0	0
2 250	8 000

eliminováno 2 250 (faktor B)

Eliminováno odstraněním A	Eliminováno odstraněním B
4 000	0
4 000	0
0	2 250
0	0
8 000	2 250

SAF_A = 8 000/12 500 = 64 %

SAF_B = 2 250/12 500 = 18 %

**Tato skupina se v průběhu výpočtu nemění a zahrnuje stále stejný počet nemocných.*

Příklad 2. Výpočet sekvenční atributivní frakce (*SAF*). Část 3A. Algoritmus sekvenční eliminace rizikových faktorů.

proLékaře.cz | 30.4.2024

Scénář 2. Eliminujeme nejprve B, následně A.

Eliminujeme B*: skupina „ani A ani B“ a „pouze A“ se nemění, ve skupině „pouze B“ jsou eliminovány všechny případy způsobené faktorem B, ve skupině „A i B“ jsou případy způsobené faktory A a B rozděleny na eliminované a případy způsobené faktorem A, které jsou přiřazeny do skupiny „pouze A“. Ty lze odhadnout s pomocí rizika odpovídajícího pouze faktoru A, které je třeba snížit o riziko odpovídajícímu neznámým faktorům (5 000 × **0,25** – 5 000 × **0,05** = = 1 000).*

Eliminujeme A*: skupina „ani A ani B“, „A i B“ a „pouze B“ se nemění, ve skupině „pouze A“ jsou eliminovány všechny případy způsobené faktorem A.*

Skupina	Riziko	Počty nemocných způsobené neznámými faktory* (ani A, ani B)	Počty nemocných způsobené faktory A, B
A i B	1,00	250	4 750
pouze A	**0,25**	1 000	4 000
pouze B	0,20	500	1 500
ani A ani B	**0,05**	500	0
celkem		2 250	10 250

celkem 12 500

přesunuto do „pouze A“ 1 000

eliminováno 5 250 (faktor B)

Počty nemocných způsobené faktory A, B	Eliminováno odstraněním B
0	3 750
4 000 + 1 000	0
0	1 500
0	0
5 000	5 250

SAF_B = 5 250/12 500 = 42 %

eliminováno 5 000 (faktor A)

Eliminováno odstraněním B	Eliminováno odstraněním A
3 750	0
0	5 000
1 500	0
0	0
5 250	5 000

SAF_A = 5 000/12 500 = 40 %

**Tato skupina se v průběhu výpočtu nemění a zahrnuje stále stejný počet nemocných.*

Příklad 2. Výpočet sekvenční atributivní frakce (*SAF*). Část 3B. Algoritmus sekvenční eliminace rizikových faktorů.

Scénář I	Eliminované případy nemoci	Hodnota *SAF*	Scénář II	Eliminované případy nemoci	Hodnota *SAF*
krok 1: A	8 000	64 %	krok 1: B	5 250	42 %
krok 2: B	2 250	18 %	krok 2: A	5 000	40 %
zbývající případy	2 250	18 %	zbývající případy	2 250	18 %
celkem	12 500	100 %	celkem	12 500	100 %

Hodnota *SAF* (sekvenční atributivní frakce) je kalkulována v jednotlivých krocích eliminace rizikových faktorů jako podíl potenciálně eliminovaných onemocnění vůči všem případům. Jeho interpretační výhodou oproti *PAF* (populační atributivní frakce) je možnost sčítat hodnoty *SAF* v jednotlivých krocích; jejich součet s podílem zbývajících případů je vždy 100 %.

Hodnota *SAF* pro jednotlivé faktory závisí i na pořadí jejich eliminace z populace, např. v případě faktoru A je *SAF* buď 64 % nebo 40 %. Probíraný příklad je zjednodušující, v praxi může existovat celá řada různých scénářů jak eliminovat jednotlivé faktory nebo jejich kombinace z populace. Pro popis možného rozsahu hodnot *SAF* při různých scénářích využíváme kalkulaci horní a dolní hranice *SAF* pro hodnocený faktor; získáme tak rozsah hodnot i když není jasné, jaký scénář eliminace daného rizikového faktoru bude využit.

Horní hranice *SAF* je maximální podíl případů, kterým je možné zabránit eliminací daného rizikového faktoru a odpovídá *SAF* v případě, kdy daný faktor je ve scénáři eliminován jako první. Pro výpočet horní hranice *SAF* faktoru *K* je populace rozdělena na *n* + 1 disjunktních skupin, kdy skupina *n* = 0 je bez vlivu jakýchkoliv rizikových faktorů (referenční) a zbylých *n* skupin obsahuje různou kombinací rizikových faktorů. Pro každou skupinu je definováno relativní riziko RR_i (RR_0 = 1, *RR* > 1 pro ostatní skupiny) a $RR_{i(-k)}$, což je relativní riziko v dané skupině po odstranění vlivu faktoru *K*, pro který je horní hranice *SAF* počítána; v případě, kdy mezi faktory neexistují interakce, je možné spočítat $RR_{i(-k)} = RR_i/RK$, kdy *RK* je *RR* pro rizikový faktor *K* adjustovaný na vliv ostatních faktorů. *i** je podmnožina rizikových skupin obsahujících faktor *K*.

$$\text{Horní hranice SAF}_{k=A} = \frac{\sum_{i^*}\left[(p_i)(RR_i - RR_{i(-k)})\right]}{\sum_{i=0}^{n}\left[(p_i)(RR_i)\right]} = \frac{\left[1-(1/RK)\right]\sum_{i^*}\left[(p_i)(RR_i)\right]}{\sum_{i=0}^{n}\left[(p_i)(RR_i)\right]} = 0{,}64$$

Dolní hranice *SAF* je minimální podíl případů, kterým je možné zabránit eliminací daného rizikového faktoru a odpovídá *SAF* v případě, kdy daný faktor je ve scénáři eliminován jako poslední. Vzorec pro výpočet dolní hranice *SAF* faktoru *K* obsahuje stejné proměnné jako vzorec pro výpočet horní hranice *SAF* doplněné o P_k, což je podíl celkové populace s rizikovým faktorem *K*.

$$\text{Dolní hranice SAF}_{k=A} = \frac{(P_k)(RK-1)}{\sum_{i=0}^{n}\left[(p_i)(RR_i)\right]} = 0{,}40$$

Závěr. *SAF* (sekvenční atributivní frakce) je užitečným nástrojem pro analýzu rizikových faktorů ovlivňujících populační výskyt onemocnění a odhad dopadů jejich eliminace z populace. Na rozdíl od výpočtu *PAF* (populační atributivní frakce) neumožňuje *SAF* nerealistické odhady více než 100 % eliminace onemocnění, a je tak vhodnějším nástrojem pro studium onemocnění s řadou překrývajících se příčinných rizikových faktorů.

Příklad 2. Výpočet sekvenční atributivní frakce (*SAF*). Část 4. Odhad dolní a horní hranice SAF.

proLékaře.cz | 30.4.2024

např. nemoc u jednoho člověka může být způsobena současně více faktory, a také jí tedy lze zabránit různými scénáři eliminace vlivu těchto faktorů, tj. lze jí zabránit více než jednou cestou. Dílčími a vzájemně nekombinovanými odhady *PAR* (*PAF*) pro jednotlivé faktory můžeme tedy dospět k nerealistickým a nadhodnoceným odhadům efektu chystaných preventivních opatření, např. skríningových programů. S rostoucím důrazem moderní medicíny na preventivní programy logicky narůstá i význam tohoto odvětví biostatistiky. Situaci, kdy součet dílčích odhadů *PAR* (*PAF*) pro více rizikových faktorů jedné nemoci vede k hodnotě vyšší než 100 %, přibližuje příklad 1.

Velmi zajímavý postup, který částečně výše uvedené nedostatky eliminuje, je odhad tzv. sekvenční atributivní frakce (Sequential Attributable Fraction; *SAF*). Jde o postup aplikovatelný u studií, kde máme data o vlivu více příčinných faktorů nějakého rizikového jevu, nemoci. Tyto faktory jsou hypoteticky (simulačně) jednorázově eliminovány v různých postupných sekvencích, a to tak, aby na konci každé sekvence byly eliminovány všechny takto předvídatelné (= známé svou příčinou) případy nemoci a zůstaly pouze případy způsobené vlivem neznámých faktorů, resp. faktorů nezahrnutých do studie. Bližší výpočet *SAF* dokumentuje příklad 2 inspirovaný prací Roweho et al (2004).

Zájemcům o další metodickou literaturu zaměřenou na odhad kombinovaného efektu více rizikových faktorů doporučujeme práci autorů Llorcy a Delgaga-Rodríguezе (2004), která shrnuje i řadu užitečných odkazů na metodické matematické práce. Fakt, že obě zde citované práce vyšly relativně nedávno, dokumentuje, že hodnocení vícenásobných rizikových expozicí je stále publikačně živé a metodicky rozvíjené téma současné vědy.

Závěrem zdůrazníme závažný fakt, jehož potvrzení bylo cílem zde vypracovaných numerických příkladů 1 a 2. Dílčí odhady *PAF* jednotlivých rizikových faktorů, získané při zkoumání současné vícenásobné expozice těmito faktory, v naprosté většině reálných situací nejsou aditivní. Nelze je shrnout prostým součtem; takový postup může vést k vážným zkreslením nebo i k nesmyslným závěrům (viz suma odhadů *PAF* > 100 % v příkladu 1). Zkoumáme-li riziko nádorů plic pod vlivem alkoholizmu (*PAF* = 35 %) a kouření (*PAF* = 45 %), pak jejich kombinovaný populační efekt není prostým součtem obou hodnot. Rovněž nemůžeme uzavřít, že na zbývající faktory zůstala hodnota *PAF* = 100 % – 80 % = 20 %. Mezi oběma faktory může být v účinku silná interakce vedoucí až k synergickému efektu, bez detailního rozboru tedy nelze parciální odhady *PAF* sčítat. Při vícenásobné expozici je nutné předpokládat nejen vzájemné interakce a překryv vlivu studovaných rizikových faktorů, ale také nezanedbatelný vliv dalších působících rizik, které ve studii nutně nemusíme mít podchyceny (příklad 2). Postup demonstrovaný v příkladu 2 je správná cesta, jak zkreslujícím závěrům předejít. Rozdělíme (stratifikujeme) zkoumanou populaci podle všech sledovaných expozičních faktorů, identifikujeme dopad kombinovaných expozic jako referenci vůči expozicím jednotlivými faktory samostatně a odhadujeme potenciální vliv jednotlivých faktorů se zřetelem na možný vliv faktorů ve studii nesledovaných.

Literatura

Llorca J, Delgago-Rodríguez M. A new way to estimate the contribution of a risk factor in populations avoided nonadditivity. J Clin Epidem 2004; 57: 479–483.

Rowe AK, Powell KE, Flanders WD. Why population attributable fractions can sum to more than one. Am J Prev Med 2004; 26(3): 243–249.